

5.2.6. 葉酸

1. 基本的事項

1-1. プテロイルモノグルタミン酸相当量として数値を策定

葉酸とは、狭義にはプテロイルモノグルタミン酸を指すが、広義には補酵素型、すなわち、還元型、一炭素単位置換型及びこれらのポリグルタミン酸型も含む総称名である。五訂増補日本食品標準成分表²⁰⁾に記載された値は広義の意味の葉酸の値を、図7に示したプテロイルモノグルタミン酸相当量として示したものである。そこで、食事摂取基準もプテロイルモノグルタミン酸相当量とし、食事性葉酸量として示した。

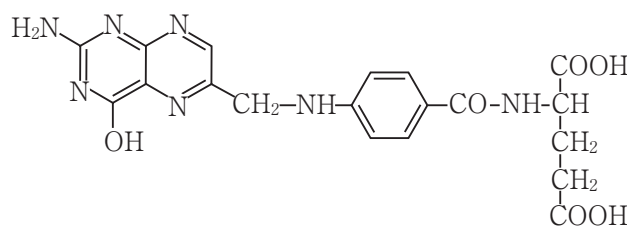


図7 プテロイルモノグルタミン酸の構造式 (C₁₉H₁₉N₇O₆、分子量 = 441.4)

1-2. 消化・吸収・利用

食品中の葉酸の大半は補酵素型の一炭素単位置換のポリグルタミン酸型として存在し、酵素たんぱく質と結合した状態で存在している。このポリグルタミン酸型葉酸は、プテロイルモノグルタミン酸に比べ加熱調理によって活性が失われやすい⁶⁷⁾。食品を調理・加工する過程及び胃酸環境下でほとんどの葉酸補酵素型は遊離する。遊離した補酵素型のほとんどは腸内の酵素によって消化され、モノグルタミン酸型となった後、小腸の上皮細胞から吸収される。

食品中の葉酸の相対生体利用率はプテロイルモノグルタミン酸と比べ、25～81%と報告によればらつきが大きい⁶⁸⁻⁷⁰⁾。米飯を主食とした食事からの葉酸の相対生体利用率に関する研究はみられないため、パンを主食にした場合の相対生体利用率^{6,70)}から食事性葉酸の相対生体利用率を50%とした。

2. 推定平均必要量・推奨量・目安量

2-1. 成人・小児（推定平均必要量・推奨量）

体内の葉酸栄養状態を表す生体指標として、短期的な指標である血清中葉酸ではなく、中・長期的な指標である赤血球中葉酸（300 nmol/L以上）と血漿総ホモシステイン値の維持（14 μmol/L未満）を参考にして策定した⁷⁰⁻⁷⁵⁾。その結果、成人（18～49歳）の推定平均必要量を200 μg/日とした。推奨量は、240 μg/日（推定平均必要量×1.2）とした。また、必要量の性差があるという報告がみられないため、男女差はつけなかった。

小児については、成人の値をもとに対象年齢区分の体表面積の値の比較を示す式〔(対象年齢区

分の基準体重/18~29歳の基準体重)^{0.75}×(1+成長因子)]を用いて算出した。

50歳以上の中老年において、葉酸の生体利用のパターンは若年成人とほぼ同様であると考えられる⁷⁶⁾。ただし、加齢によって血漿総ホモシステイン濃度が上昇することが報告されている。これらを考慮して、50歳以上でも成人と同じ値とした。

2-2. 乳児（目安量）

日本人の母乳中の葉酸含量（平均±標準偏差）には、54 µg/L⁸⁾、62±29 µg/L⁹⁾、46±22 µg/L¹⁰⁾という値が報告されている。これらの値から54 µg/Lを採用した。0~5か月児についてはこれに1日の哺乳量0.78L^{11,12)}をかけて算出した値（54 µg/L×0.78L/日=42.12 µg/日）から、丸め処理を行って40 µg/日を目安量とした。

6~11か月児は、0~5か月児の42.12 µg/日から外挿した値（男児：53.5 µg/日、女児：53.9 µg/日）と成人の推奨量（240 µg/日）から外挿した値（男児：71.3 µg/日、女児：79.7 µg/日）の平均値64.6 µg/日から丸め処理を行って65 µg/日を目安量とした。

2-3. 妊婦・授乳婦（付加量：推定平均必要量・推奨量）

妊娠中に発生した大球性貧血は妊娠が終わると自然に治癒することから⁷⁷⁾、妊娠は葉酸の必要量を顕著に増大させる。通常の適正な食事摂取時に100 µg/日のプテロイルモノグルタミン酸を補足すると妊婦の赤血球の葉酸レベルを適正量に維持することができたというデータ^{78,79)}があるのでこの値を採用した。この値を食事性葉酸の値に換算すると200 µg/日（100 µg/日÷0.5、相対生体利用率を50%とした^{6,70)}）となる。この値を妊娠時の付加量（推定平均必要量）とした。付加量（推奨量）は推奨量算定係数を1.2と仮定し、240 µg/日とした。

授乳婦の付加量（推定平均必要量）は、栄養素濃度に哺乳量をかけて相対生体利用率（50%^{6,70)}）で割って算定（54 µg/L×0.78 L/日÷0.5）し、84 µg/日（丸め処理を行って80 µg/日）とした。付加量（推奨量）は推奨量算定係数を1.2と仮定し、101 µg/日（丸め処理を行って100 µg/日）とした。

3. 耐容上限量

アメリカにおいて、プテロイルモノグルタミン酸強化食品を摂取している人の血清葉酸値が高いことに起因する有害作用が報告されている⁸⁰⁾。この機序として、プテロイルモノグルタミン酸から生成するジヒドロプテロイルモノグルタミン酸によるチミジレートシンターゼ活性の阻害⁸¹⁾、ホスホリボシルアミノイミダゾールカルボキサミドトランスホルミラーゼ活性の阻害⁸²⁾、5,10-メチレントラヒドロ葉酸還元酵素活性の阻害⁸³⁾が考えられる。すなわち、プテロイルモノグルタミン酸は葉酸が関わる一炭素転移反応において、ある量を超えると、プテロイルモノグルタミン酸は葉酸の拮抗剤となる。したがって、プテロイルモノグルタミン酸の耐容上限量を策定する必要がある。

プテロイルモノグルタミン酸の耐容上限量を導き出す用量依存実験の報告は見当たらない。そこで、アメリカ/カナダの食事摂取基準の葉酸の項にまとめられている表（プテロイルモノグルタミン酸投与による貧血マスキング作用⁸⁴⁾）と妊娠可能な女性において、神経管閉鎖障害の発症及び再発を予防するために、受胎前後の3か月以上の間、0.36~5 mg/日のプテロイルモノグルタミン酸が投与されているが⁸⁵⁻⁹²⁾、副作用の報告はないという根拠から、健康障害非発現量を5 mg/日とし、文献値の体重の値から80 µg/kg 体重/日とし、不確実性因子を3として、女性の耐容上限量を

27 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日とした。男性については直接の根拠とする報告が存在しない。男性の基準体位は総じて女性より大きいため、耐容上限量も女性に比べてやや大きいと考えられるが、耐容上限量を定めるうえでの安全性を考慮して、女性と同じ値を適用することとした。

4. 妊娠可能な女性への注意事項

胎児の神経管閉鎖障害とは、受胎後およそ28日で閉鎖する神経管の形成異常であり、臨床的には無脳症・二分脊椎・髄膜瘤などの異常を呈する。受胎前後のプテロイルモノグルタミン酸摂取が、神経管閉鎖障害のリスク低減に有効であることは数多くの研究から明らかにされている⁸⁵⁻⁹⁵⁾。葉酸代謝に関連する酵素（methylene tetrahydrofolate reductase）の遺伝子多型が神経管閉鎖障害の発生リスクと関連するという報告がみられる⁹⁶⁻¹⁰¹⁾。その他に葉酸摂取によってリスク低減が期待される胎児奇形として、口唇・口蓋裂^{102, 103)}や先天性心疾患¹⁰⁴⁾があげられている。したがって、もっとも重要な神経管の形成期に、母体が十分な葉酸栄養状態であることが望ましい。しかし、受胎の時期の予測は困難であり、どの程度の葉酸摂取が望ましいのか、用量依存的な実験報告はない。そこで、受胎前後の3か月以上の間、0.36~5 mg/日のプテロイルモノグルタミン酸が投与されていたという報告⁸⁵⁻⁹⁵⁾に基づいて、もっとも低い数値である0.36 mg/日を神経管閉鎖障害発症の予防量とし、平滑化して0.4 mg/日とした。なお、プテロイルモノグルタミン酸として400 $\mu\text{g}/\text{日}$ という量は、食事性葉酸としては2倍の800 $\mu\text{g}/\text{日}$ に相当する。

5. 心疾患・脳血管障害予防と葉酸との関係

葉酸摂取量と脳卒中、心筋梗塞など循環器疾患発症率との関連は観察研究、とくにコホート研究での報告が複数あり¹⁰⁵⁻¹⁰⁷⁾、そのうちいくつかは有意な負の関連を認めている^{105, 107)}。そのため、葉酸のサプリメントを用いた介入試験（無作為割付比較試験）が相当数行われている。予防効果があるとする結果を得たものが多いが¹⁰⁸⁾、その結果は必ずしも一致していない¹⁰⁹⁾。しかもサプリメントを用いた介入試験では、5~15 mg/日程度という高容量を摂取させたものが多く¹⁰⁸⁾、結果の解釈ならびに利用には注意を要するものと考えられる。一方、観察研究では、葉酸摂取量が他の数多くの栄養素摂取量と高い相関を示すために、得られた結果が葉酸そのものによるものか、複数の栄養素の複合効果によるものかの違いが十分に明らかになっていないとする報告もある¹⁰⁷⁾。このように介入試験と観察研究との結果の不一致、介入試験どうしの結果の不一致、さらには、観察研究の結果の解釈の問題など、解決すべき問題が多く、どのような判断を下すべきか難しいところである。したがって、策定の具体的な数値としては取り入れなかった。